

501-046
**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. September 2003 (18.09.2003)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/076473 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 16/42, 16/30, A61K 39/395, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02362

(22) Internationales Anmeldedatum: 7. März 2003 (07.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 102 10 239.2 8. März 2002 (08.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CELLCONTROL BIOMEDICAL [DE/DE]; Laboratories AG, Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHLEBUSCH, Harald [DE/DE]; Max-Joseph-Park 1, 82319 Starnberg (DE). WAGNER, Uwe [DE/DE]; Schwanallee 30, 35037 Marburg (DE).

(74) Anwälte: WEICKMANN & WEICKMANN usw.; Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SPECIFIC AB1'-ANTIBODIES AGAINST TUMOUR-ASSOCIATED ANTIGEN CA 125

(54) Bezeichnung: SPEZIFISCHE AB1'-ANTIKÖRPER GEGEN DAS TUMORASSOZIIERTE ANTIGEN CA 125

WO 03/076473 A1

(57) Abstract: The invention relates to specific anti-anti-idiotypic antibodies which react with anti-idiotypic antibodies which represent an internal image of antigen CA125 and which also bind themselves to the antigen, i.e. are specific for the tumour-associated antigen CA125. The invention relates in particular to a CA125-specific anti-anti-idiotypic antibody which reacts with anti-idiotypic anti-body ACA125. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing said anti-anti-idiotypic antibodies for treating CA125-expressed tumours, especially ovarian cancer.

(57) Zusammenfassung: Der vorliegende Erfindung betrifft spezifische anti-anti-idiotypische Antikörper, welche mit anti-idiotypischen Antikörpern reagieren, die ein internal image des Antigens CA125 darstellen und die ebenso an das Antigen selbst binden, d.h. für das tumorassoziierte Antigen CA125 spezifisch sind. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einen CA125-spezifischen anti-anti-idiotypischen Antikörper, der mit dem antiidiotypischen Antikörper ACA125 reagiert. Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung diese anti-anti-idiotypischen Antikörper enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von CA125-exprimierenden Tumoren, insbesondere von Ovarialkarzinomen.

Spezifische Ab1'-Antikörper gegen das tumorassoziierte Antigen CA125**Beschreibung**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft spezifische anti-anti-idiotypische Antikörper, welche mit anti-idiotypischen Antikörpern reagieren, die ein internal image (internes Abbild) des Antigens CA 125 darstellen und welche zudem an das Antigen selbst binden. Insbesondere betrifft die 10 vorliegende Erfindung anti-anti-idiotypische Antikörper, die mit dem anti-idiotypischen ACA125 reagieren, der ein internal image des tumorassoziierten Antigens CA 125 darstellt. Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung diese anti-anti-idiotypischen Antikörper enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von CA125-exprimierenden Tumoren, insbesondere von Ovarialkarzinomen.

Immuntherapien zur Behandlung von Tumorerkrankungen sind seit einigen Jahren Gegenstand zahlreicher Forschungsstudien. Obwohl tumorassoziierte Antigene für verschiedenste Tumorarten bekannt sind, konnte jedoch eine Regression des Tumors durch Vakzinierung mit einem solchen Antigen nur in seltenen Fällen beobachtet werden. So wurde beispielsweise versucht, Ovarialkarzinome durch Vakzinierung mit dem tumorassoziierten Antigen CA125 zu behandeln. Eine Tumorabstoßung durch das Immunsystem schlug jedoch fehl. Es wird vermutet, dass die nahe Verwandschaft zwischen dem tumorassoziierten Antigen CA125 und Autoantigenen für die fehlende Anti-Tumor-Immunität verantwortlich ist.

Ein erfolgversprechender Ansatz, um die immunologische Toleranz des Organismus gegen das tumorassoziierte Antigen CA125 zu überwinden, basiert auf der idiotypischen Netzwerk-Hypothese unter Verwendung von anti-idiotypischen Antikörpern die ein internal image des Antigens CA 125 darstellen. Voraussetzung sind anti-idiotypische Antikörper, die mit ihrer

Antigen-Bindungsregion eine weitgehende Kopie der CA125-Antigen-Determinante darstellen und somit das Antigen CA125 funktionell imitieren. Der anti-idiotypische Antikörper ACA125, der durch das Hybridom 3D5 (DSM ACC 2120) erzeugt wird, imitiert das tumorassoziierte Antigen CA125 und wird zur Immunisierung gegen CA125-exprimierende Tumoren eingesetzt (EP 0 700 305 B1 und US 5,858,361).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, anti-anti-idiotypische Antikörper gegen anti-idiotypische Antikörper, die ein internal image des Antigens CA 125 darstellen, insbesondere aber gegen den anti-idiotypischen Antikörper ACA 125 bereitzustellen, welche mit dem tumorassoziierten Antigen CA125 selbst reagieren und so eine Antikörper-abhängige zelluläre Cytotoxizität (ADCC) gegen CA125-exprimierende Tumorzellen vermitteln können.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass anti-anti-idiotypische anti-CA125-Antikörper aufgefunden wurden, welche eine ADCC gegen CA125-exprimierende Tumorzellen auslösen können.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher anti-anti-idiotypische Antikörper, die

- (i) mit einem anti-idiotypischen Antikörper reagieren, der ein internal image des Antigens CA 125 darstellt,
- (ii) spezifisch für das tumorassoziierte Antigen CA125 sind und mit diesem reagieren, und
- (iii) eine Antikörper-abhängige zelluläre Cytotoxizität gegen CA125-exprimierende Tumorzellen vermitteln.

Bei den erfindungsgemäßen Antikörpern handelt es sich um sogenannte Ab1'-Antikörper. Ausgehend von einem tumorassoziierten Antigen CA125 werden von diesem Antigen induzierte und für dieses Antigen spezifische Antikörper Ab1-Antikörper genannt. Die bisher bekannten Ab1-Antikörper

sind murinen Ursprungs und können keine ADCC-Reaktion vermitteln. Die Ab1-Antikörper, deren Bildung durch Immunisierung mit einem CA125-Antigen induziert wird, verfügen über spezifische variable Abschnitte zur Antigen-Erkennung. Ab1-Antikörper sind deshalb spezifisch bindungsfähig mit CA125. Die variablen Abschnitte enthalten aber auch selbst als Antigen wirksame Sequenzen. Diese Sequenzen werden idiotypische Determinanten genannt, sind selbst immunogen und können somit die Bildung von anti-idiotypischen Antikörpern, sogenannten Ab2-Antikörpern, induzieren. Ein Beispiel für einen solchen Ab2-Antikörper ist ACA125. Einige der Ab2-Antikörper sind in der Lage, die dreidimensionale Struktur (internal image) des ursprünglichen Antigens, also von CA125, zu imitieren. Diese Ab2-Antikörper können deshalb wiederum selbst als Antigen zur Induktion von Antikörpern eingesetzt werden. Insbesondere können durch Kontakt mit einem anti-idiotypischen Ab2-Antikörper im Patienten anti-anti-idiotypische Antikörper, sogenannte Ab3-Antikörper, über Idiotyp-positive B-Zellen induziert werden. Während Ab3-Antikörper an den anti-idiotypischen Antikörper Ab2 binden, binden solche Antikörper nicht an das entsprechende Antigen, in diesem Fall CA125. Die Erfindung betrifft nun sogenannte Ab1'-Antikörper, welche durch einen anti-idiotypischen Antikörper Ab2 induziert sind. Die erfindungsgemäßen Ab1'-Antikörper sind sowohl bindungsfähig mit dem anti-idiotypischen Antikörper Ab2 als auch mit dem ursprünglichen Tumor-Antigen CA125. Diese erfindungsgemäßen Antikörper sind weiterhin in der Lage, eine Antikörper-abhängige zelluläre Cytotoxizität gegen CA125-exprimierende Tumorzellen zu vermitteln. Weiterhin handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Ab1'-Antikörpern insbesondere um Antikörper humanen Ursprungs.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der anti-anti-idiotypische Antikörper ein Antikörper, der mit dem durch das 30 Hybridom 3D5 (DSM ACC 2120) produzierten monoklonalen anti-idiotypischen Antikörper ACA125, insbesondere aber mit dem Antigen CA125 reagiert.

Der erfindungsgemäße anti-anti-idiotypische Antikörper kann als polyklonaler oder monoklonaler Antikörper vorliegen.

Die erfindungsgemäßen polyklonalen anti-anti-idiotypischen Antikörper können nach jedem herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Herstellung von polyklonalen Antikörpern erzeugt werden. Vorzugsweise werden die polyklonalen anti-anti-idiotypischen Antikörper durch Vakzinierung mit einem anti-idiotypischen Antikörper als polyklonale Immunantwort erzeugt. Besonders bevorzugt werden die polyklonalen anti-anti-idiotypischen Antikörper durch Vakzinierung mit dem monoklonalen anti-idiotypischen Antikörper ACA125 erzeugt.

Die erfindungsgemäßen monoklonalen anti-anti-idiotypischen Antikörper können nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern erzeugt werden. Geeignet ist beispielsweise die Hybridomtechnik unter Verwendung humaner Zellen. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine humane Hybridomzelllinie, die den erfindungsgemäßen monoklonalen anti-anti-idiotypischen Antikörper produziert. Bei Verwendung von murinen Hydridomzellen zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern können lediglich Antikörper erhalten werden, welche zwar die Bindungsfähigkeit des kompletten anti-anti-idiotypischen Antikörpers besitzen, welche aber in dieser Form, d.h. als muriner monoklonaler Antikörper, keine ADCC-Reaktion vermitteln können.

25

Solche murinen Antikörper oder Fragmente davon, insbesondere Fab- oder F(ab)₂-Fragmente, müssen dann an humane Fc-Teile gekoppelt werden, um erfindungsgemäße anti-anti-idiotypische Antikörper zu erhalten.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann der anti-anti-idiotypische Antikörper rekombinant erzeugt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Fragment eines erfindungsgemäßen anti-anti-idiotypischen Antikörpers, das die Bindungsfähigkeit des kompletten anti-anti-idiotypischen Antikörpers besitzt und gleichzeitig eine ADCC-Reaktion vermittelt. Vorzugsweise umfasst das 5 erfindungsgemäße Fragment wenigstens ein Fab- oder F(ab)₂-Fragment sowie einen humanen Fc-Teil. Hierzu ist es auch möglich, ein Fragment umfassend wenigstens ein Fab- oder F(ab)₂-Fragment, welches die Bindungsfähigkeit eines kompletten anti-anti-idiotypischen Antikörpers besitzt mit einem humanen Fc-Teil, welcher eine ADCC-Reaktion vermittelt, 10 zu koppeln oder zu fusionieren. Das Fragment kann vorzugsweise mit einem anti-idiotypischen Antikörper, der ein internal image des Antigens CA125 darstellt, reagieren, ist spezifisch für das tumorassoziierte Antigen CA125 und kann eine Antikörper-abhängige zelluläre Cytotoxizität gegen 15 CA125-exprimierende Tumorzellen vermitteln. Des Weiteren kann das erfindungsgemäße Fragment durch herkömmliche, dem Fachmann bekannte Verfahren, wie Proteolyse, limitierte Proteolyse, rekombinante Expression, etc., hergestellt werden.

Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine 20 pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend erfindungsgemäße anti-anti-idiotypische Antikörper oder erfindungsgemäße Fragmente davon. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann zusätzlich gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Träger- und Hilfsstoffe enthalten.

25 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann in einer topisch, parenteral, intravenös, intramuskulär, subkutan oder transdermal verabreichbaren Form vorliegen und kann mit Hilfe herkömmlicher, dem Fachmann bekannter Verfahren hergestellt werden. Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in Form von 30 Lösungen oder Suspensionen hergestellt.

- 6 -

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird zur Behandlung und/oder Prophylaxe von CA125-exprimierenden Tumoren eingesetzt. Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
5 Ovarialkarzinomen eingesetzt.

Dabei wird die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung einem Patienten mit einer Tumorerkrankung in einer Menge verabreicht, die ausreichend ist, um eine Behandlung des entsprechenden CA125-exprimierenden Tumors zu erzielen. Die zu verabreichende Menge der pharmazeutischen Zusammensetzung hängt dabei von mehreren Faktoren ab, wie z.B. die Art der Verabreichung (Injektion, Infusion, etc.), der Art und dem Ausmaß der Tumorerkrankung und dem Alter, Gewicht und Allgemeinzustand des Patienten und kann ohne weiteres von einem
10 Fachmann auf dem Gebiet der Tumorerkrankung unter Berücksichtigung der
15 oben genannten Faktoren bestimmt werden.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung erfolgt topisch, parenteral, intravenös, intramuskulär,
20 subkutan oder transdermal. Vorzugsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung als Injektion bzw. Infusion verabreicht. In einzelnen Fällen kann auch eine gezielte Einspritzung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Körperhöhlen oder über einen Katheter in die
25 Blutgefäße der Tumorregion bzw. des Organs, in dem der Tumor sitzt, erfolgen.

Die nachfolgenden Figuren sowie das nachfolgende Beispiel sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

Abbildungen

5 Abbildung 1 zeigt ein Patienten-Kollektiv, bei dem eine polyklonale Immunantwort in Form anti-anti-idiotypischer Antikörpers erzeugt werden konnte, die mit dem anti-idiotypischen Antikörper ACA 125 reagieren (sog. AB3-Antikörper). Induktion polyklonalter Antikörper, die spezifisch mit dem Antigen CA125 reagieren (sog. Ab1'-Antikörper) sowie ADCC-Antwort.

10 10 Abbildung 2 zeigt den Nachweis einer ADCC-Antwort gegen CA125-positive Zellen (OAW-42) versus CA125-negative Zellen (SKOV-3) bei 14 von 26 Patientinnen.

15 Abbildung 3 zeigt den Nachweis von CA125-spezifischen Ab1'-Antikörpern in ADCC-positiven (A und C) und ADCC-negativen (B und D) Patientinnen. A und B: Bindung von Prä- und Postimmunseren (1:20) an CA125-positive (OAW-42) versus CA125-negative Zellen (SKOV-3). C und D: Nachweis von freien Ab1'-Antikörpern und Ab1'-Immunkomplexen in Postimmunseren (1:50) mit isoliertem CA125-Antigen (ELISA). Präimmunseren zeigten keine Reaktivität mit dem CA125-Antigen.

20

Beispiel

Einleitung

25 Im Rahmen einer klinischen Phase I/II Studie wurden Ovarialkarzinom-Patientinnen mit dem anti-idiotypischen Antikörper ACA125 (Ab2) immunisiert, welcher das tumorassoziierte Antigen CA125 funktionell imitiert. Die Induktion spezifischer anti-anti-idiotypischer Ab3-Antikörper gegen ACA125 (Ab2) gilt als Surogat-Marker für eine Immunreaktion und hat einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen. Das Ziel 30 der vorliegenden Studie bestand darin, die Ab3-Antwort näher zu charakterisieren und zu zeigen, inwiefern anti-anti-idiotypische Ab3-

Antikörper eine Antikörper-abhängige zelluläre Cytotoxizität (ADCC) gegen CA125-exprimierende Tumorzellen vermitteln können.

Durchführung

5 In einem Kollektiv von 26 Ab3-positiven Patientinnen (Ab3 > 10.000 arbU/ml) wurde die Induktion von CA125-spezifischen Ab1'-Antikörpern mit Hilfe unterschiedlicher Assayformate evaluiert. Zum Nachweis der Bindung an membranständiges CA125-Antigen wurden CA125-positive (OAW-42) und CA125-negative (SKOV-3) Ovarialkarzinomzellen mit Prä-
10 und Postimmunseren der Patientinnen (1:20) inkubiert und nach Färbung mit FITC-konjugierten anti-human IgG durchflusszytometrisch analysiert.

15 Zusätzlich wurde die Reaktivität von freien Ab1'-Antikörpern sowie von Ab1'-Antikörpern, die an zirkulierendes CA125 gebunden sind (Komplexe), im Serum (1:50) mit isoliertem CA125-Antigen untersucht (ELISA). Dazu wurden CA125-beschichtete Mikrotiterplatten mit Prä- und Postimmunseren inkubiert und gebundene Ab1' durch Zweischritt-Detektion mit ACA125 (Ab2) und HRP-markiertem anti-Maus IgG (Fc-spezifisch) nachgewiesen. Die Detektion der Ab1'-Immunkomplexe erfolgte 20 analog nach Dissoziation der Komplexe durch Säure- und Hitzebehandlung der Seren (1:50).

25 Darüber hinaus wurde die durch Ab1'-vermittelte ADCC-Antwort anhand der Lyse von CA125-positiven bzw. -negativen Zellen durch PBLs von gesunden Probanden (Effektor:Target-Ratio 25:1) nach Zugabe von hitzeinaktivierten Prä- und Postimmunseren (1:20) der Patientinnen überprüft (Methode: LDH-Release-Assay).

Ergebnisse

30 Bei 22 von 26 Patientinnen, die nach Immunisierung mit dem anti-idiotypischen Antikörper ACA 125 mit einer positiven Ab3-Immunantwort reagierten, konnte durch verschiedene Nachweisverfahren die Bildung

spezifischer Ab1'-Antikörper nachgewiesen werden. Dabei war jedoch eine Diskrepanz zwischen der Reaktivität mit isoliertem CA125-Antigen und CA125 auf Ovarialkarzinomzellen zu beobachten, da 18 Patienten spezifische Antikörper gegen CA125-positive Zellen aufwiesen, während 5 eine Reaktivität mit isoliertem CA125 nur in 6 Fällen nachgewiesen werden konnte. Unterschiedliche Sensitivität der Assayformate sowie Verlust von Epitopen durch die Aufreinigung des CA125 sind mögliche Erklärungen für dieses Phänomen. Nach Dissoziation von Ab1'-Antigenkomplexen konnte jedoch in 20 Patientinnen eine Reaktivität mit isoliertem Antigen detektiert 10 werden (Fig. 1).

In 14 der 26 Patientinnen wurde eine ADCC gegen CA125-positive Zellen nach Zugabe von Postimmunserum beobachtet (10,8 bis 50 % Lyse) (Fig. 2). Dabei handelte es sich um Patientinnen, deren Ab1'-Antikörper 15 spezifisch an CA125-positive Zellen binden (Fig. 3A). Im Gegensatz dazu war bei den 12 ADCC-negativen Patienten nur in 4 Fällen eine schwache Bindung an CA125-positive Zellen zu finden (Fig. 3B). Eine direkte Korrelation zwischen der Reaktivität von freien Ab1' Antikörpern bzw. 20 Ab1'-Komplexen mit isoliertem CA125-Antigen und ADCC-Antwort bestand nicht, da diese gleichermaßen bei ADCC-negativen und ADCC-positiven Patientinnen nachweisbar waren (Fig. 3 C und D).

Schlussfolgerung

Das Anti-Idiotypen-Vakzin ACA125 ist in der Lage, die immunologische 25 Toleranz gegen CA125 zu überwinden, da in 85 % der Ab3-positiven Patientinnen CA125-spezifische Ab1'-Antikörper nachgewiesen werden können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Ab1'-Antikörper, die an CA125-positive Zellen binden, eine spezifische ADCC-Antwort vermitteln können, die somit einen möglichen cytotoxischen 30 Mechanismus der Anti-Idiotypen-Vakzinierung darstellt. Die Bildung von Immunkomplexen zwischen Ab1'-Antikörpern und zirkulierendem CA125

- 10 -

scheint jedoch in manchen Fällen die Induktion einer cytotoxischen Reaktion in Form einer ADCC zu verhindern.

Ansprüche

1. Anti-anti-idiotypischer Antikörper,
dadurch gekennzeichnet,
dass er
 - (i) mit einem anti-idiotypischen Antikörper der ein internal image des Antigens CA125 darstellt, reagiert,
 - (ii) spezifisch für das tumorassoziierte Antigen CA125 ist und mit diesem reagiert, und
 - (iii) eine Antikörper-abhängige zelluläre Cytotoxizität gegen CA125-exprimierende Tumorzellen vermittelt.
2. Anti-anti-idiotypischer Antikörper nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass er mit dem durch das Hybridom 3D5 (DSM ACC2120) produzierten monoklonalen anti-idiotypischen Antikörper ACA125 reagiert.
3. Anti-anti-idiotypischer Antikörper nach Anspruch 1 oder Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass er als Folge einer polyklonalen Immunantwort durch Vakzinierung mit einem anti-idiotypischen Antikörper erzeugt wird, der ein internal image des Antigens CA125 darstellt.
4. Anti-anti-idiotypischer Antikörper nach Anspruch 1 oder Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass er rekombinant erzeugt wird.
5. Anti-anti-idiotypischer Antikörper nach Anspruch 1 oder Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,

- 12 -

dass er als monoklonaler Antikörper durch Hybridomzellen erzeugt wird.

6. Humane Hybridomzelllinie, die den monoklonalen anti-anti-
5 idiotypischen Antikörper nach Anspruch 5 produziert.

7. Fragment eines anti-anti-idiotypischen Antikörpers nach einem der
Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass es die Bindungsspezifität des anti-anti-idiotypischen Antikörpers
besitzt.

8. Fragment nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass es ein Fab- oder F(ab)₂-Fragment des anti-anti-idiotypischen
Antikörpers, gegebenenfalls gekoppelt an einen humanen Fc-Teil,
umfasst.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen anti-anti-
20 idiotypischen Antikörper nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein
Fragment nach Anspruch 7 oder Anspruch 8.

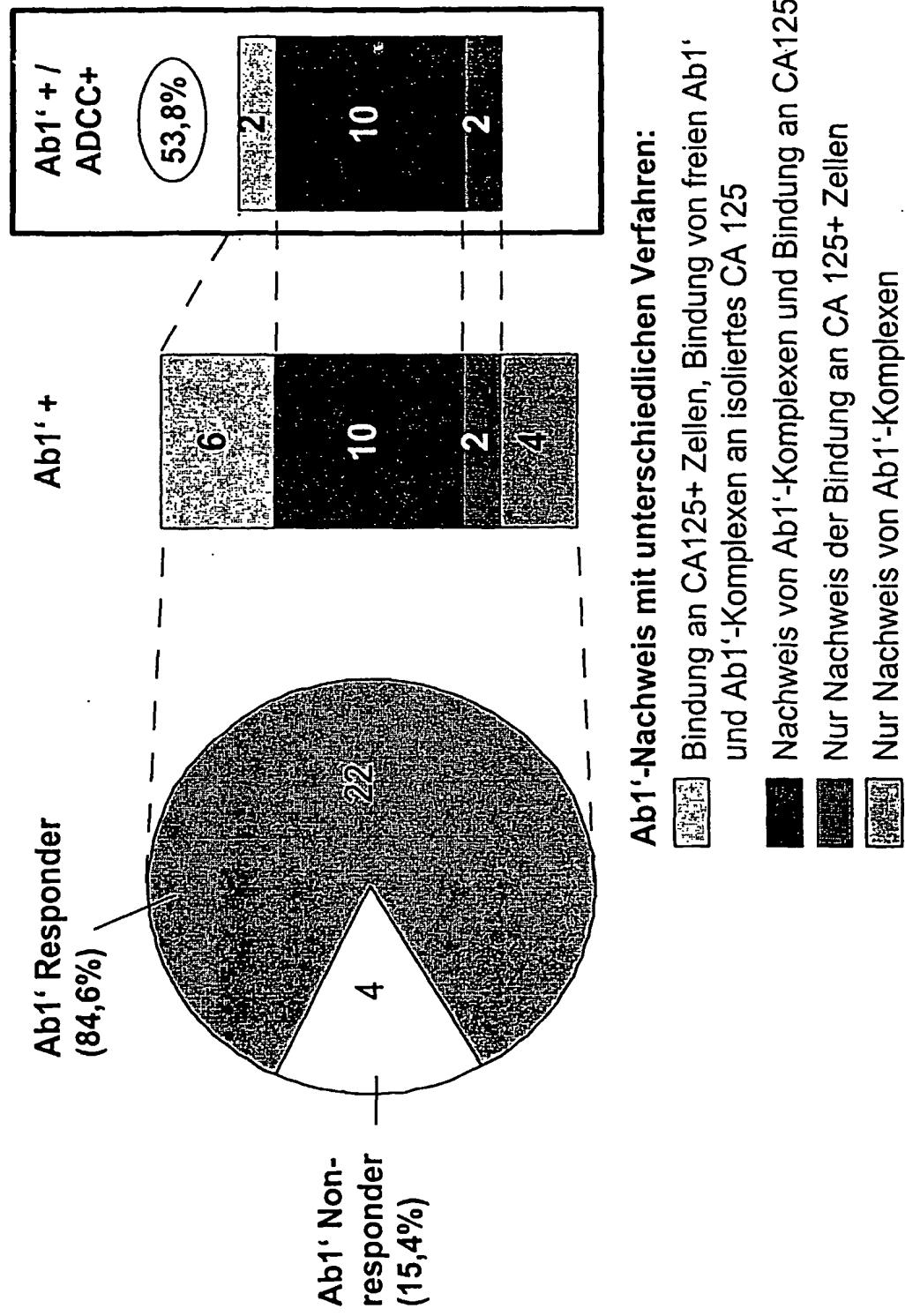
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet,
25 dass sie weiter pharmazeutisch übliche Träger- und Hilfsstoffe
enthält.

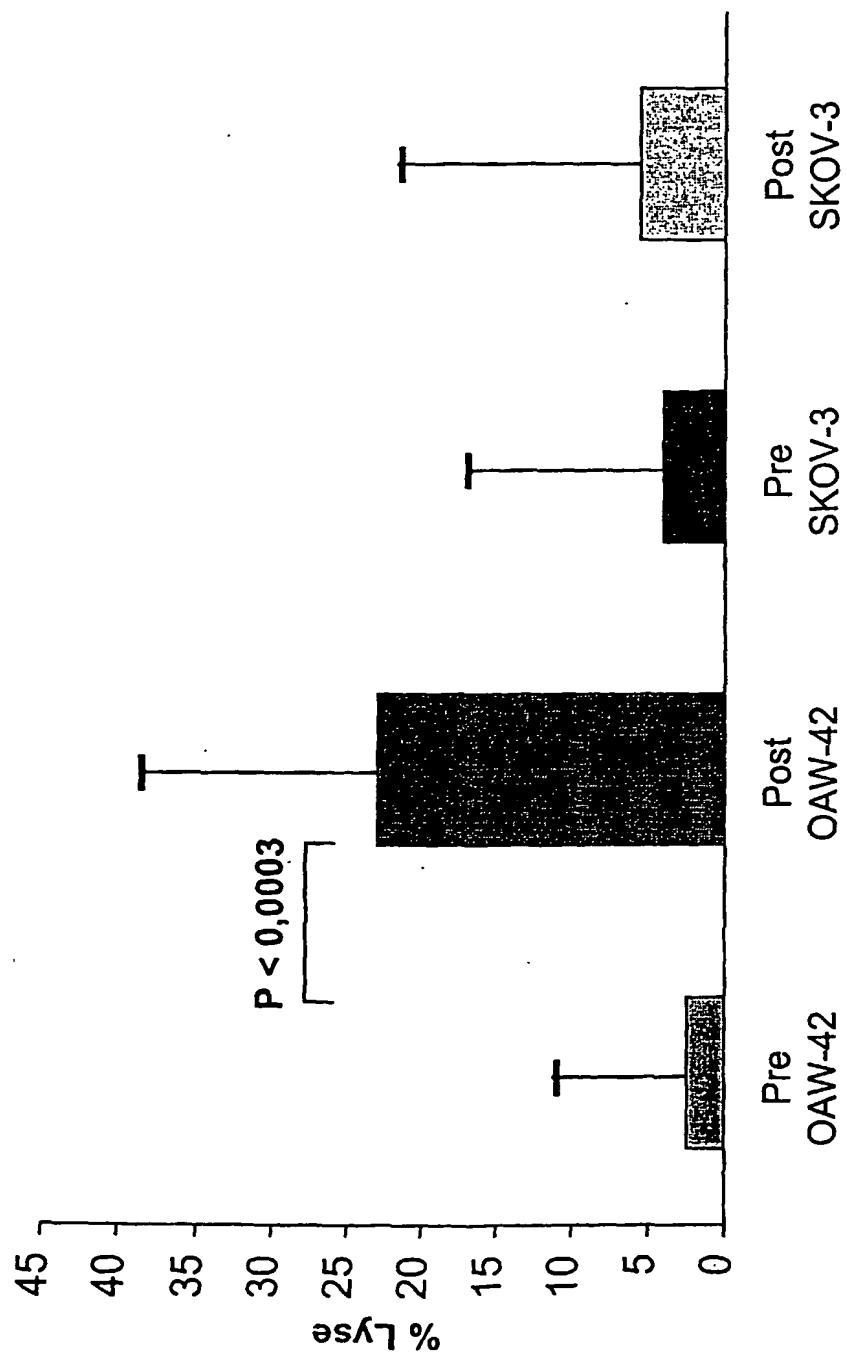
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder
Anspruch 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von CA125-
30 exprimierenden Tumoren.

- 13 -

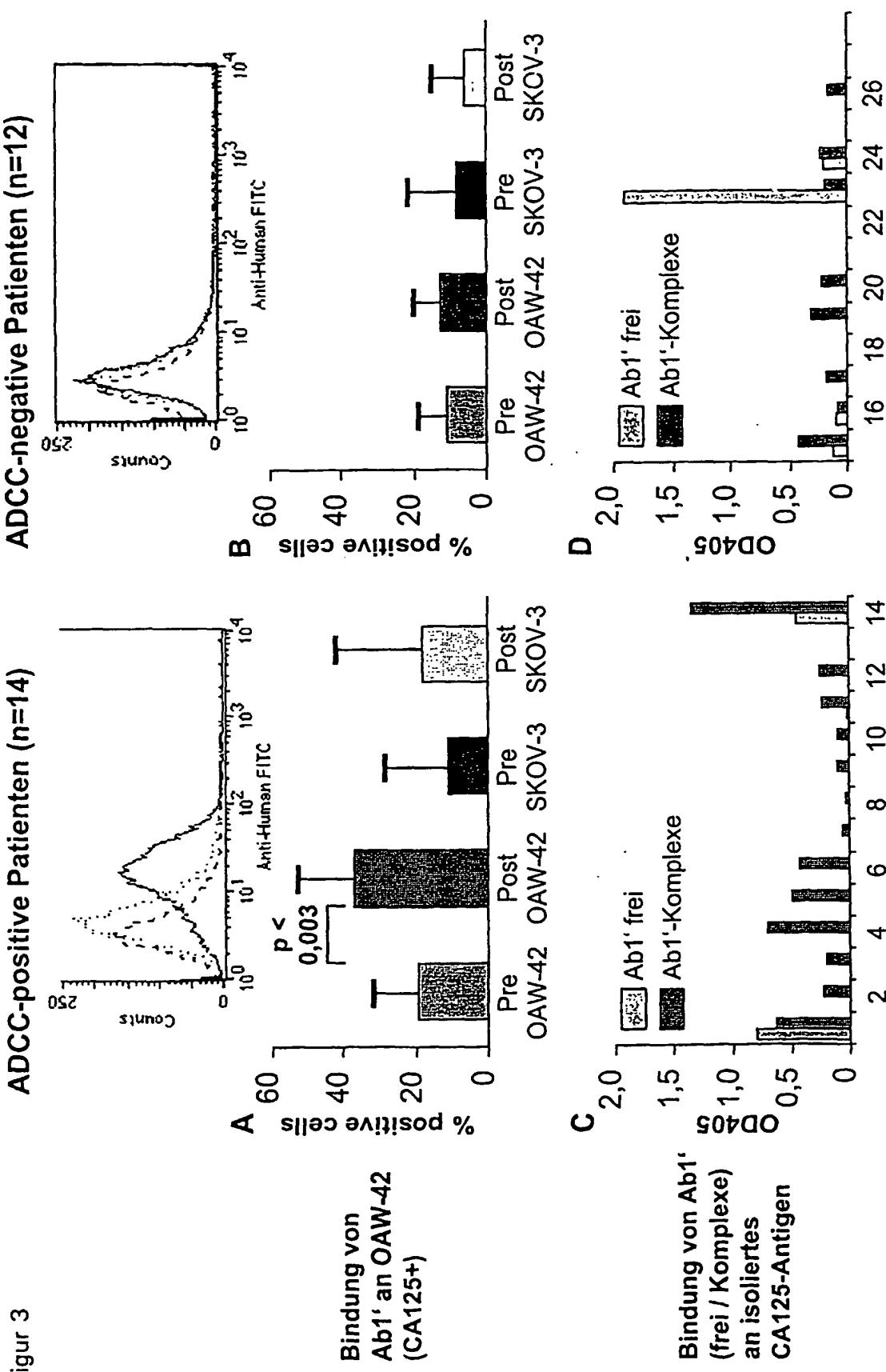
12. Verwendung eines anti-anti-idiotypischen Antikörpers nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines Fragments nach Anspruch 7 oder Anspruch 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von CA125-exprimierenden Tumoren.

Figur 1





Figur 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07K16/42 C07K16/30 A61K39/395 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 27637 A (SCHLEBUSCH HARALD ;WAGNER UWE (DE)) 8 December 1994 (1994-12-08) page 3, paragraph 1 page 7, paragraphs 1-4 page 14, paragraph 3 -page 17, paragraph 2 figure 6 --- -/-	1-12

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

1 July 2003

11/07/2003

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

COVONE-VAN HEES, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/02362

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 11 and 12 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/02362

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHULTES BIRGIT C ET AL: "Anti-idiotype induction therapy: Anti-CA125 antibodies (AB3) mediated tumor killing in patients treated with Ovarex mAb B43.13 (Ab1)" CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY, BERLIN, DE, vol. 46, no. 4, June 1998 (1998-06), pages 201-212, XP002194278 ISSN: 0340-7004 abstract page 206, right-hand column, paragraph 6 -page 208, right-hand column, paragraph 1 figure 5A -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9427637	A 08-12-1994	AT 189122	T	15-02-2000
		AU 6997394	A	20-12-1994
		CA 2163868	A1	08-12-1994
		DE 69422809	D1	02-03-2000
		DE 69422809	T2	12-10-2000
		WO 9427637	A1	08-12-1994
		EP 0700305	A1	13-03-1996
		ES 2144522	T3	16-06-2000
		JP 8510460	T	05-11-1996
		US 5858361	A	12-01-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02362

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07K16/42 C07K16/30 A61K39/395 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 27637 A (SCHLEBUSCH HARALD ;WAGNER UWE (DE)) 8. Dezember 1994 (1994-12-08) Seite 3, Absatz 1 Seite 7, Absätze 1-4 Seite 14, Absatz 3 -Seite 17, Absatz 2 Abbildung 6 --- -/-	1-12

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *-Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
1. Juli 2003	11/07/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter COVONE-VAN HEES, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02362

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 11,12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02362

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SCHULTES BIRGIT C ET AL: "Anti-idiotype induction therapy: Anti-CA125 antibodies (AB3) mediated tumor killing in patients treated with Ovarex mAb B43.13 (Ab1)" CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY, BERLIN, DE, Bd. 46, Nr. 4, Juni 1998 (1998-06), Seiten 201-212, XP002194278 ISSN: 0340-7004 Zusammenfassung Seite 206, rechte Spalte, Absatz 6 -Seite 208, rechte Spalte, Absatz 1 Abbildung 5A -----	1-12

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02362

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9427637	A	08-12-1994		AT 189122 T		15-02-2000
				AU 6997394 A		20-12-1994
				CA 2163868 A1		08-12-1994
				DE 69422809 D1		02-03-2000
				DE 69422809 T2		12-10-2000
				WO 9427637 A1		08-12-1994
				EP 0700305 A1		13-03-1996
				ES 2144522 T3		16-06-2000
				JP 8510460 T		05-11-1996
				US 5858361 A		12-01-1999

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.